



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

**FACULTAD DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA
GRADO EN FISIOTERAPIA**

TRABAJO FIN DE GRADO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**“ALTERACIONES MORFOLÓGICAS EN
ESTRUCTURAS IMPLICADAS EN LA MODULACIÓN
DEL DOLOR EN CASOS DE DOLOR CRÓNICO”**

**AUTOR: JORGE MENÉNDEZ CÁMARA
TUTORA: MARÍA BELÉN PELÁEZ PEZZI**

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. DEFINICIÓN ⁽¹⁾	1
1.2. RECEPTORES Y VÍAS	1
1.2.1. RECEPTORES ⁽¹⁾	1
1.2.2. VÍAS ASCENDENTES	2
1.3. CORTEZA Y VÍAS MODULADORAS	7
2.3.1. CORTEZA SOMATOSENSORIAL Y ÁREAS DE ASOCIACIÓN	7
2.3.2. ESTRUCTURAS IMPLICADAS EN EL PROCESAMIENTO Y LA MODULACIÓN	8
1.4. DOLOR CRÓNICO	11
2. OBJETIVOS	12
3. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	12
3.1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	12
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	13
4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	13
5. DISCUSIÓN	18
Bibliografía.....	20
ANEXO 1	24
ANEXO 2.....	25

RESUMEN

El dolor es una modalidad sensitiva somática de gran complejidad, que se diferencia del término nocicepción, ya que la nocicepción es sólo un componente del dolor al cual se le añaden factores cognitivos y afectivo-emocionales.

La nocicepción comienza cuando un estímulo activa los receptores específicos del dolor o nociceptores, esta información se transmite principalmente por el tracto espinotalámico hasta el tálamo, aunque parte de la información puede transmitirse por otras vías. Una vez alcanzado el tálamo, éste se relaciona con diversas estructuras superiores como las áreas somatosensoriales, corteza prefrontal, ínsula y corteza cingulada anterior (ACC). Es en estas estructuras donde se procesa y modula la información nociceptiva y se dota de los componentes cognitivos y emocionales, dando lugar al dolor.

En ocasiones el dolor no cumple su función de alarma, sino que tiene un carácter maladaptativo. Si esto se mantiene por un tiempo superior a los tres meses deja de ser funcional y se le denomina dolor crónico.

Con el objetivo de valorar si el dolor crónico está relacionado con alteraciones morfológicas en las estructuras encargadas de su procesamiento y modulación, se realizó una revisión bibliográfica de 13 artículos. La revisión bibliográfica constató que existe una relación entre el dolor crónico y cambios morfológicos y funcionales, principalmente en áreas como ínsula y ACC. Aunque todavía no está claro cómo se produce ni cuál es su aplicación clínica, es evidente que abordar los componentes cognitivo y afectivo es esencial para el manejo de estos pacientes.

1. INTRODUCCIÓN

Para poder hablar de los cambios morfológicos que produce el dolor crónico, primero es necesario saber qué es el dolor y cuáles son las vías anatómicas encargadas en su procesamiento.

1.1. DEFINICIÓN ⁽¹⁾

El dolor constituye una modalidad sensitiva somática compleja, que desempeña una función primitiva de protección y alarma. Es compleja, no solo por la gran cantidad de vías neuronales encargadas en su procesamiento y regulación, sino también por la implicación de factores afectivo-emocionales en la modulación del mismo.

Por lo tanto, para definir y entender el dolor es esencial tener en cuenta la diferencia entre dolor y nocicepción. La nocicepción o sensación nociceptiva corresponde a la transducción y transmisión del dolor, mientras que en el concepto de dolor se integra el componente afectivo-emocional y cognitivo-evaluativo, es decir, su modulación y su percepción, lo cual constituye una experiencia más personal e individual que la mera nocicepción.

Es importante destacar que esta definición no hace alusión directa al daño tisular, ya que no siempre el dolor va ligado a la existencia del daño tisular.

1.2. RECEPTORES Y VÍAS

1.2.1. RECEPTORES ⁽¹⁾

Los estímulos que son considerados dolorosos lo son porque activan los receptores específicos del dolor –*nociceptores*–.

Se trata de terminaciones nerviosas libres que corresponden al axón terminal de la primera neurona sensitiva, cuyo cuerpo se encuentra en los ganglios sensitivos de la raíz dorsal. Estas terminaciones se encuentran diseminadas por el tejido cutáneo y, entre ellas, se pueden distinguir tres tipos de nociceptores:

- Térmicos: activados por temperaturas extremas (fibras Aδ ligeramente mielínicas)
- Mecánicos: activados por presiones intensas (fibras Aδ ligeramente mielínicas)

- Polimodales: activados por estímulos mecánicos, químicos o térmicos, de gran intensidad (fibras C no mielinicas)

A nivel muscular y articular también encontramos receptores de tipo A δ (los cuales se activarán ante contracciones o estiramientos bruscos) y C (los cuales se activarán ante estímulos más prolongados como isquemia o liberación de mediadores químicos tras una lesión).

Así mismo, a nivel visceral se encuentra una categoría de nociceptores denominados *silentes*, los cuales no se activan ante estímulos propiamente nociceptivos, sin embargo, su umbral disminuye ante agresiones químicas o episodios de inflamación.

Una vez estimulados, estos receptores suelen asociarse a la hora de actuar, es decir, ante un mismo estímulo se pueden activar tanto las fibras A δ como las C (siempre y cuando la intensidad del estímulo supere el umbral de activación de dichas terminaciones). Esto ha permitido describir dos categorías de dolor ante un mismo estímulo nociceptivo: un primer dolor agudo o sensación de hormigueo producida por la estimulación de las fibras A δ , seguida de un segundo dolor, más sordo y duradero producido por las fibras C.

Teniendo en cuenta todo esto, cabe destacar el papel que los receptores somato-sensitivos juegan a la hora de la interpretación del dolor. Si bien es verdad que estos receptores no participan en la transmisión del estímulo nociceptivo (los receptores somato-sensitivos con axones tipo A β no aumentan su frecuencia de descarga cuando el estímulo pasa de ser mecánico/térmico a doloroso), está demostrado que las fibras A β contribuyen a la percepción e incluso disminución del estímulo nociceptivo, ya que, ante una lesión en las fibras A β , distintos estímulos dolorosos en la misma zona se interpretan de la misma manera, como una sensación de quemazón.

1.2.2. VÍAS ASCENDENTES

El conjunto de vías ascendentes encargadas de la transmisión del dolor (a la par que la transmisión del tacto protopático y sensibilidad térmica) es denominado sistema anterolateral o *SAL*, y está constituido por el tracto espinotalámico, espinoreticular, espinomesencefálico, espinohipotalámico y cervicotalámico.

En la concepción actual se considera que todos los tractos conducen las modalidades sensitivas previamente mencionadas, pero lo pueden hacer de manera directa o indirecta: ⁽²⁾

- Vía neoespinotalámica: Conduce la modalidad sensitiva de manera directa (médula → tálamo) Corresponde al tracto espinotalámico
- Vía paleoespinotalámica: Conduce las modalidades sensitivas a través de rutas indirectas (médula → formación reticular → tálamo)

A continuación vamos a describir las vías constituyentes del SAL en relación con la nocicepción:

TRACTO ESPINOTALÁMICO ⁽²⁾

En lo referente a la información nociceptiva de tronco, cuello y extremidades, los axones centrales de las primeras neuronas de la vía sensitiva del dolor entran en la médula a través de la raíz dorsal, y se ramifican en colaterales ascendentes y descendentes (abarcando los segmentos más cercanos de la médula) constituyendo el tracto de Lissauer.

Estos axones continúan hasta la sustancia gris del asta dorsal, la cual se divide en 6 láminas en función de las características de las neuronas aferentes:

- I. En la lámina I se distinguen; neuronas específicas de la nocicepción (responden únicamente a estimulación dolorosa) y neuronas de gama dinámica ancha (responden a estímulos mecánicos, tanto si son nocivos como si no).
- II. La lámina II está formada por interneuronas tanto excitadoras como inhibitorias, y responde a señales sensitivas de varios tipos, no es específica para la nocicepción.
- III. Las láminas III y IV responden a señales sensitivas no nociceptivas.
- IV. La lámina V está constituida principalmente por neuronas de gama dinámica ancha, y responde a estímulos de fibras A β , A δ y C, estos últimos de manera directa o a través de interneuronas. También puede recibir señales nociceptivas viscerales (lo cual podría explicar el origen del dolor referido).

V. La lámina VI recibe información mecánica no nociceptiva de las articulaciones.

VI. Las láminas VII y VIII, contienen neuronas que responden a señales nociceptivas más complejas, ya que son señales polisinápticas y algunas procedentes del lado contralateral. Esta lámina tiene conexiones con la sustancia reticular.

Los axones de las segundas neuronas sensitivas encargadas propiamente de la nocicepción forman el tracto espinotalámico lateral. Una vez la primera neurona ha hecho sinapsis en las láminas, los axones de las segundas neuronas se decusan (ventralmente al epéndimo) al lado contralateral y ascienden hasta el tálamo. En el ascenso podemos distinguir la organización somatotópica en la que las fibras procedentes de las regiones inferiores se encuentran más lateralmente mientras que las procedentes de las regiones superiores se encuentran más mediales.

En el tálamo, estas segundas neuronas harán sinapsis en el núcleo ventroposterolateral (VPL), un componente del complejo ventral posterior (VP) ⁽³⁾. Es en este núcleo talámico donde el axón de la segunda neurona hace sinapsis con la tercera neurona, la cual se proyecta en la corteza somatosensitiva primaria manteniendo la disposición somatotópica

Cabe destacar que algunas de las fibras del tracto espinotalámico que van al complejo ventral posterior, envían colaterales a la sustancia reticular.

FASCÍCULO TRIGEMINO-TALÁMICO ANTERIOR ⁽²⁾

La sensibilidad termoalgésica de la cara, cavidad bucal y dorso de la cabeza, es recogida por los pares craneales V, VII, IX y X, y sigue una vía distinta a la del resto del cuerpo, no obstante, coincide en el tálamo con el tracto espinotalámico a nivel del complejo ventral posterior (VP), en este caso la información se integra en el núcleo ventroposteromedial (VPM).

El soma de la primera neurona sensitiva de estos pares craneales se encuentra en el ganglio del trigémino, ganglio geniculado del nervio facial y en los ganglios superiores en el caso de los pares IX y X.

En lo referente al trigémino, las prolongaciones centrales de la primera neurona sensitiva forman la raíz sensitiva del trigémino, y esta se divide en dos ramas. Una rama ascendente hacia el núcleo sensitivo principal (situado en la calota protuberancial) y una descendente que forma el fascículo espinal del trigémino (se extiende hasta el segundo o tercer segmento cervical) el cual termina en el núcleo espinal del trigémino, donde hará sinapsis con las segundas neuronas.

En lo referente al nervio facial, glossofaríngeo y vago, las prolongaciones centrales de sus primeras neuronas descienden paralelas al fascículo espinal del trigémino y hacen sinapsis con sus segundas neuronas en el núcleo espinal del trigémino. Los axones de las segundas neuronas sensitivas que parten del núcleo espinal del trigémino forman el fascículo trigeminotalámico anterior el cual asciende por el tronco encefálico hasta alcanzar el núcleo ventral posteromedial (VPM).

Por otro lado, la rama ascendente de la raíz sensitiva del trigémino finaliza en el núcleo sensitivo principal, donde la prolongación central de la primera neurona hace sinapsis con la segunda neurona sensitiva. Algunas de estas segundas neuronas ascienden de manera homolateral hasta alcanzar el VPM mientras que otras se decusan y ascienden al VPM contralateral.

TRACTO ESPINORETICULAR ⁽¹⁾

El tracto espinoreticular corresponde a uno de los componentes del SAL que transmite la información a través de rutas indirectas, es decir, forma parte del componente paleoespinotalámico del SAL.

Esta vía tiene su origen principalmente en fibras tipo C, las cuales entran en la médula por el asta posterior hacen sinapsis en las interneuronas de las láminas II y III. La información pasa de estas interneuronas a las láminas VII y VIII, y aquí hacen sinapsis con las neuronas que van a ascender formando el tracto hasta la formación reticular. A diferencia del tracto espinotalámico, no todos los axones de esta vía se decusan, sino que algunos ascienden hasta la formación reticular de manera homolateral.

Desde la formación reticular también se envía información al tálamo a través de fibras reticulotalámicas, no obstante, estas fibras no se dirigen a los núcleos VPL y VPM como en la tracto espinotalámico, sino que se dirigen a los núcleos intralaminares y el grupo posterior.

- Núcleos intralaminares: envía proyecciones a los ganglios basales y a grandes áreas de la corteza cerebral
- Grupo posterior: envían proyecciones a la corteza somatosensorial secundaria y retroinsular

Las proyecciones de los núcleos intralaminares hacia los ganglios y la corteza están relacionadas con una respuesta de activación inespecífica al dolor.

TRACTO ESPINOMESENFÁLICO ⁽¹⁾

Constituido por los axones de las neuronas de las láminas I y V, asciende hasta el mesencéfalo, donde puede establecer conexiones con:

- Sustancia reticular del mesencéfalo (fibras espinoreticulares): Algunos autores consideran el tracto espinomesencefálico como parte del espinoreticular
- Sustancia gris periacueductal: Tiene conexiones con el hipotálamo, tálamo y proyecciones descendentes al tronco del encéfalo encargadas de la modulación del dolor.
- Techo del mesencéfalo: Fibras espinotectales
- Núcleos parabraquiales: El tracto espinomesencefálico está conectado con los núcleos parabraquiales, los cuales proyectan al núcleo amigdalino, componente del sistema límbico, y responsable en parte de la respuesta emocional al dolor.

TRACTO ESPINOHIPOTALÁMICO ⁽¹⁾

Como hemos visto, el hipotálamo recibe información nociceptiva indirectamente a través de la sustancia reticular y sustancia gris periacueductal, no obstante, también hay información nociceptiva proveniente de las láminas I, V y VIII, que asciende de

manera directa al hipotálamo (con su correspondiente relación con el sistema nervioso autónomo SNA y respuestas endocrinas).

TRACTO CERVICOTALÁMICO ⁽¹⁾

Este tracto se origina en el núcleo cervical externo (a nivel de C1-C3), el cual recibe información de las láminas III y IV. Desde el núcleo, los axones se decusan y ascienden hasta el mesencéfalo y tálamo.

1.3. CORTEZA Y VÍAS MODULADORAS

Las vías descritas hasta ahora están implicadas en el primer paso del procesamiento del dolor, la transmisión de la información. En el siguiente nivel es donde se produce el segundo paso del procesamiento del dolor, la modulación y la percepción. Tiene como objetivo integrar el estímulo nociceptivo y dotarlo de un componente emocional y cognitivo.

Este nivel corresponde a la corteza somatosensorial y a las interacciones entre distintas áreas como son la corteza prefrontal, corteza del cíngulo anterior, corteza de la ínsula anterior.

2.3.1. CORTEZA SOMATOSENSORIAL Y ÁREAS DE ASOCIACIÓN

El final del tracto espinotalámico (el más relevante dentro del SAL) corresponde a la corteza somatosensorial primaria, las áreas 3, 1 y 2 de Brodmann, las cuales reciben información de los núcleos talámicos ventral posterolateral y posteromedial.

Dentro de estas áreas volvemos a observar la organización somatotópica del tracto espinotalámico. Partiendo de que se encuentran en la circunvolución poscentral del lóbulo parietal, los miembros inferiores se encuentran representados en la zona más medial, próxima a la hendidura interhemisférica, mientras que la parte más externa o lateral recibe las fibras procedentes del rostro.

La corteza somatosensorial primaria proyecta a su vez a las áreas 5 y 7, las cuales corresponden a las denominadas áreas asociativas unimodales, también llamadas corteza somatosensitiva secundaria o áreas de asociación.

La importancia de la corteza somatosensorial y de las áreas de asociación en relación con el dolor, y en concreto con el dolor crónico, no radica solo en el papel que ejerce en el procesamiento del dolor, si no en la relación funcional que existe entre éste área y la regulación de emociones. ⁽⁴⁾

2.3.2. ESTRUCTURAS IMPLICADAS EN EL PROCESAMIENTO Y LA MODULACIÓN

Tenemos que tener en cuenta que el dolor es un proceso complejo y multidimensional, en el cual no sólo influye el daño tisular, sino que también intervienen factores personales del ámbito psicológico y biopsicosocial, los cuales van a influir en su modulación. Partiendo del hecho de que aún se desconoce mucho sobre el procesamiento y la modulación, en este apartado vamos a hablar de las distintas regiones anatómicas que dotan al dolor de dicho componente emocional y psicológico.

- Vías tálamo-corticales:

A nivel funcional en lo que a transmisión del dolor se refiere, en el tálamo se han distinguido dos vías paralelas, la vía medial y la lateral: ⁽⁵⁾

- Vía medial: Implicada en la respuesta afectivo-emocional debido a sus conexiones con sistema límbico, ínsula y corteza cingulada anterior.
- Vía lateral: Implicada en el procesamiento de la intensidad del dolor y su discriminación debido a sus conexiones con la corteza somatosensorial

Estas interacciones tálamo-corticales no solo cumplen una función de procesamiento, sino que también cumplen una función de modulación debido a sus conexiones con áreas afectivas, lo cual hace que el tálamo sea una de las estructuras más relevantes el todo el proceso de nocicepción y el dolor.

En pacientes crónicos, donde se produce una sensibilización central, se describen alteraciones morfológicas en dichos núcleos talámicos tras realizar estudios de imagen, a la par que se observa un aumento de la actividad tálamo-cortical. ⁽⁶⁾

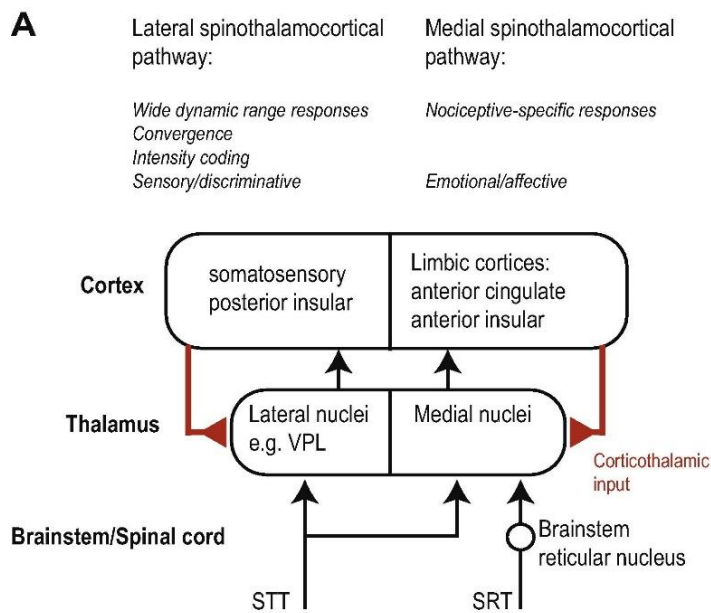


Fig. 1: Esquema de las vías medial y lateral tálamo-corticales implicadas en el dolor.

Obtenido de Groh A *et al.*⁽⁵⁾

- Corteza prefrontal (PFC): ⁽⁷⁾

Se trata de la zona encargada de tareas ejecutivas y resolución de problemas. Debido a esto, y a sus relaciones con estructuras como la corteza cingulada, amígdala (zona encargada de la sensación de miedo), sustancia gris periacueductal y tálamo, la corteza prefrontal desempeña un papel importante en el ámbito cognitivo a la hora de generar una respuesta emocional frente al dolor, respuesta en la que influyen experiencias anteriores, percepción previa, estado de ánimo...

Todo esto nos indica que es una zona fundamental a la hora del procesamiento y modulación. Procesamiento, debido a su capacidad de situarnos en el entorno y a sus relaciones con corteza cingulada, amígdala, ínsula e hipocampo; y modulación debido a sus relaciones sobre el tálamo, y principalmente sobre la sustancia gris periacueductal, estructuras implicadas en la modulación inhibitoria descendente.

En pacientes con diversos tipos de dolor crónico, se han observado cambios en la corteza prefrontal, tanto a nivel estructural (disminución de la densidad de materia gris) como funcional.

- Corteza cingulada anterior (ACC): ⁽⁸⁾

Como hemos visto, la corteza prefrontal está en relación con la corteza cingulada, más concretamente con la corteza cingulada anterior (ACC).

Teniendo en cuenta el papel de la PFC en el procesamiento del dolor, y sabiendo que la corteza cingulada forma parte del sistema límbico encargado de las emociones, la memoria y el sistema de recompensa, podemos concluir que la corteza cingulada es otra de las estructuras implicadas en el procesamiento de la carga emocional asociada al dolor.

- Ínsula: ⁽⁹⁾

En estudios que relacionan las distintas regiones anatómicas de la ínsula con su función, se han descrito numerosas funciones para esta región, entre las que se encuentran procesamiento socio-emocional, procesamiento sensoriomotor (donde se procesa parte de la información nociceptiva), y funciones cognitivas. Esto nos indica que su función en cuanto al procesamiento del dolor es similar a la de la corteza cingulada y corteza prefrontal

En lo referente a este apartado de modulación y procesamiento, podemos concluir que, una vez la información alcanza el tálamo, ésta va a transmitirse a centros superiores donde por una parte vamos a procesar y determinar las características de dicho dolor (de esto se encargan principalmente tálamo y corteza somatosensorial S1 y S2), y por otra parte, vamos a contextualizarlo dentro del ámbito emocional y cognitivo (de esto se encargan corteza prefrontal, corteza del cíngulo anterior e ínsula).

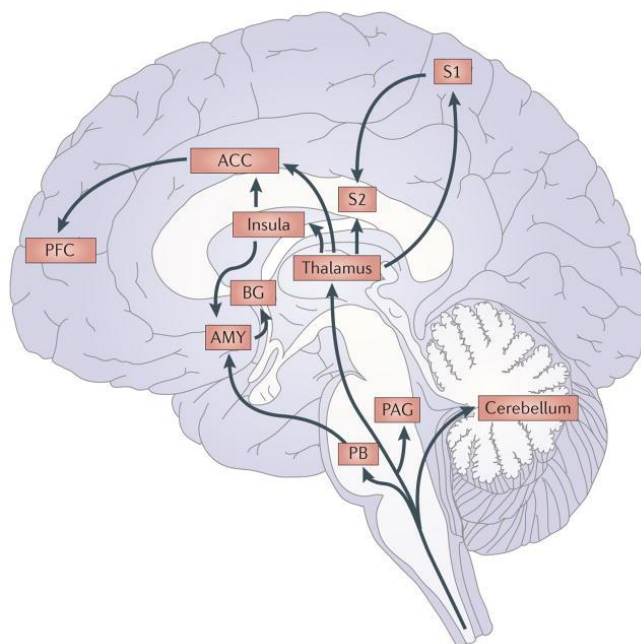


Fig. 2: Vías aferentes implicadas en la experiencia del dolor.

PAG: sustancia gris periacueductal; PB: núcleo parabraquial; AMY: Amígdala; BG: Ganglios basales; PFC: Corteza prefrontal; ACC: corteza cingulada anterior

Obtenido de *Bushnell MC et al.* ⁽¹⁰⁾

1.4. DOLOR CRÓNICO

Si bien las vías anatómicas descritas hasta ahora intervienen tanto en dolor agudo como en crónico, se trata de procesos con importantes diferencias. Por ello, es importante establecer una definición clara del dolor crónico.

Según la última clasificación internacional de las enfermedades (CIE-11) ⁽¹¹⁾, el dolor crónico es aquel que se mantiene más de 3 meses, y diferencia 7 categorías:

- Dolor primario crónico
- Dolor crónico por cáncer
- Dolor crónico posquirúrgico o postraumático
- Dolor musculoesquelético secundario crónico
- Dolor visceral secundario crónico
- Dolor neuropático crónico
- Cefalea o dolor bucofacial secundario crónico

Estos siete tipos de dolor crónico se pueden entender bajo dos grandes grupos, el *dolor crónico primario*, en el que el dolor constituye una entidad clínica en sí misma, y el *dolor crónico secundario* en el que éste se manifiesta como síntoma de una entidad clínica subyacente. En ambos casos la característica principal que define a este dolor es que es maladaptativo, es decir, no cumple una función de alarma frente a un daño tisular. Ya sea porque no existe dicho daño tisular o porque la intensidad o duración del dolor no se corresponde con el tiempo de curación del tejido. Esta es la diferencia principal (al margen de la duración) con respecto al dolor agudo, mientras que el dolor agudo cumple una función de alarma para el individuo, el crónico es puramente patológico.

Uno de los mecanismos causantes de este estado maladaptativo es la sensibilización central. En casos en los que el estímulo nociceptivo se mantiene en el tiempo, las neuronas del SNC pueden ver como disminuye su umbral de respuesta ante estímulos nociceptivos y cómo incluso pueden responder de manera patológica a estímulos no nociceptivos. Teniendo en cuenta que este estado neuronal de hiperexcitabilidad bloquea la función inhibitoria descendente del SNC sobre la médula, se establece así un circuito patológico en el que tanto la médula como el SNC mantienen un constante estado de hiperexcitabilidad. ⁽¹²⁾

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es profundizar en los mecanismos del dolor crónico, intentar conocer si existen modificaciones morfológicas en estructuras implicadas en la transmisión y recepción de los estímulos dolorosos y valorar su implicación clínica.

Para lograr nuestro objetivo, en primer lugar estudiamos las vías y centros del dolor en los principales tratados de neuroanatomía y neurofisiología a fin de establecer una base. Posteriormente realizamos una revisión bibliográfica para valorar cuál es la evidencia actual entre la presencia de dolor crónico y la presencia de alteraciones morfológicas en las distintas estructuras del SNC encargadas de la modulación del mismo, centrándonos especialmente en posibles alteraciones talámicas y de la corteza prefrontal.

3. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

3.1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

En la base de datos Pubmed se establecieron los siguientes criterios de búsqueda:

- ((chronic pain) AND structural changes) AND thalamus
- ((chronic pain) AND structural changes) AND prefrontal cortex
- ((chronic pain) AND morphological changes) AND thalamus
- ((chronic pain) AND morphological changes) AND prefrontal cortex

En todos los casos, se establecieron como filtros: artículos de los últimos 5 años, sobre humanos, estudio de un caso (case report), ensayo clínico (clinical study, clinical trial), ensayo clínico aleatorizado (randomize controlled trial), revisión (review), revisión sistemática (systematic review), estudio observacional (observational study).

Con estos criterios de búsqueda, en lo referente al tálamo se obtuvieron 15 artículos y 13 en el caso de la corteza prefrontal.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- Criterios de inclusión:
 - Estudios en los que el dolor crónico encaje en los criterios de CIE-11
 - Estudios que aborden otras estructuras relacionadas con estrés, ansiedad o dolor, como ínsula, corteza cingulada anterior, hipocampo.
 - Artículos que valoren alteraciones morfológicas o estructurales, y funcionales (densidad, tamaño, flujo sanguíneo...)
- Criterios de exclusión:
 - Estudios que no valoren alteraciones morfológicas o estructurales
 - Estudios en los que el dolor no cumpla los criterios de cronicidad
 - Estudios enfocados en el tratamiento
 - Artículos duplicados
 - Artículos cuyo texto completo no esté disponible

El diagrama de la selección de artículos se encuentra en el ANEXO 1. El análisis de cada artículo incluyendo: tipo de artículo, muestra, hipótesis, tipo de intervención (u observación), resultados generales, se encuentra en el ANEXO 2.

4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión a los artículos resultantes de la primera búsqueda, se obtuvo un total de 13 artículos. A la hora de analizar los resultados de todos los artículos, se van a abordar los siguientes apartados ya que son los más apropiados en relevancia con el tema desarrollado en este trabajo:

- Características de los estudios:

De los 13 estudios 10 de ellos eran estudios observacionales descriptivos en los que se estudiaba un grupo (en ocasiones dos grupos), con dolor crónico de diversa etiología, frente a un grupo control.

A la hora de seleccionar los grupos, se establecían los criterios diagnósticos para el grupo de estudio (esos criterios coinciden con los criterios de cronicidad expuestos en el apartado 2.4) y se seleccionaba un grupo control de edades y sexo similares con el objetivo de disminuir un posible sesgo derivado de estas variables de confusión.

Al tratarse de estudios descriptivos, y no analíticos, nos muestran la asociación entre dos variables, las variables en este caso son dolor crónico – cambios morfológicos en el SNC, no obstante, no nos permiten establecer un nexo causal entre dichas variables.

Los otros tres estudios corresponden a un ECA ⁽¹³⁾ (ensayo clínico aleatorizado), revisión bibliográfica ⁽²¹⁾, y estudio cuasi-experimental ⁽²⁰⁾.

- Alteraciones morfológicas:

A la hora de valorar las alteraciones morfológicas, la técnica más empleada de diagnóstico de imagen fue la resonancia magnética nuclear (RMN), dentro de la cual se incluye la variante de morfometría basada en vóxel (VBM) la cual permite un análisis más exhaustivo de los volúmenes de las distintas regiones.

De los 13 estudios seleccionados, 10 de ellos obtuvieron resultados estadísticamente significativos que indicaban la presencia de alteraciones morfológicas en el grupo de estudio frente al grupo control. Dos de ellos no obtuvieron resultados con la suficiente relevancia estadística ^(18,20), y por último uno de ellos se centró específicamente en alteraciones funcionales y no morfológicas ⁽¹⁶⁾.

De los dos estudios que no obtuvieron resultados estadísticamente significativos: En el estudio de *Yu CX. et al* ⁽¹⁸⁾ sí se obtuvieron resultados en cuanto a alteraciones funcionales en pacientes con dolor crónico y de cuello y hombro, y por otro lado, en el estudio de *Čeko M. et al* ⁽²⁰⁾ (estudio experimental) se obtuvieron resultados de mejora morfológica (mayor integridad de la materia blanca insular) y funcional (mejora de la conexión entre ínsula y corteza prefrontal dorsolateral) 6 meses después tras la intervención en pacientes con dolor lumbar crónico, si bien los valores de alteraciones morfológicas preintervención no tenían relevancia estadística.

Con respecto al resto de artículos que obtuvieron resultados positivos, los grupos de estudio presentaban patologías de diversa etiología: patología musculoesquelética (2 estudios en pacientes con artrosis ^(13,22)) (uno en pacientes con dolor articular ⁽¹⁵⁾ y uno en miofascial ⁽¹⁹⁾), lesión medular ⁽¹⁷⁾, neuralgia ⁽¹⁴⁾, parkinson ⁽²³⁾, migrañas y dolor de cabeza de tipo tensional ⁽²⁵⁾, síndrome del intestino irritable ⁽²⁴⁾.

No obstante, si bien la búsqueda inicial tenía como foco las alteraciones talámicas y de la corteza prefrontal, en la gran mayoría de los estudios, estas no son las regiones más afectadas. Las áreas que más veces han aparecido alteradas en esta revisión bibliográfica son principalmente la corteza cingulada anterior (ACC), en 7 de los estudios ^(13-15, 17, 23-25) y la ínsula, en 5 de ellos ^(14, 17, 23-25). Ambas son zonas encargadas del procesamiento socio-emocional del dolor.

Otras de las regiones en las que se han observado cambios, aunque no de manera tan consistente en la literatura actual, son:

- Corteza prefrontal lateral derecha ⁽²²⁾, corteza prefrontal dorsolateral ⁽²³⁾, corteza orbitofrontal ^(22,23), corteza frontal medial ⁽²⁵⁾
- Corteza precentral ⁽²²⁾: Áreas somatosensoriales ^(14,17), Corteza premotora ⁽¹⁴⁾
- Giro superior ⁽²³⁾, giro supramarginal medial, giro frontal ⁽²⁵⁾
- Hipocampo ^(15, 19, 21)
- Tálamo ^(15, 17)
- Lóbulo temporal ⁽²³⁾

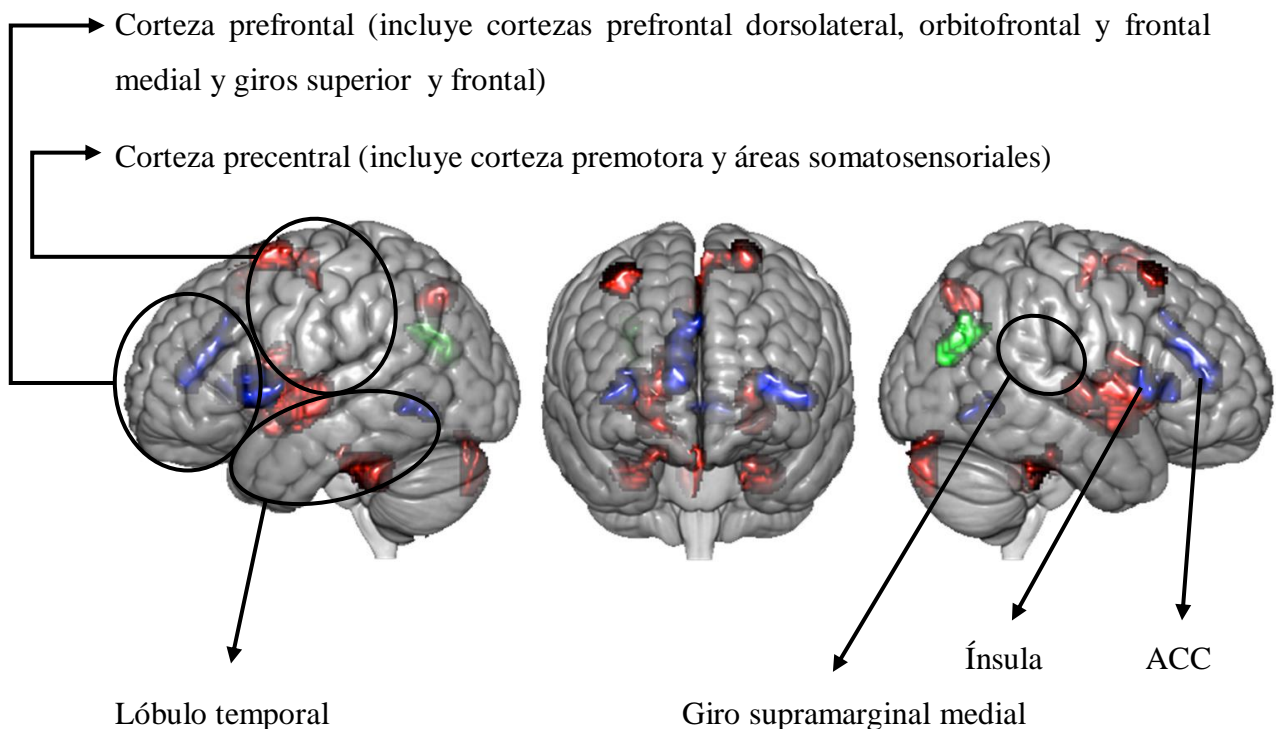


Fig. 3: Zonas que muestran cambios morfológicos en pacientes con dolor crónico, descritas en la revisión bibliográfica. Imagen obtenida de *Chen WT et al.* ⁽²⁵⁾.

- Alteraciones funcionales (alteraciones de la conectividad y/o de actividad espontánea):

Otra de las variables que ha presentado alteraciones (quizá la que más relevancia tenga por su implicación directa con la clínica del paciente y que más nos puede ayudar a entender el funcionamiento del dolor crónico) es la medición de la funcionalidad de las distintas regiones cerebrales implicadas.

A pesar de que el objetivo principal de este trabajo no se haya enfocado a valorar las posibles alteraciones de la funcionalidad (ya sea conectividad, actividad espontánea o integridad de los tejidos), varios de los estudios seleccionados han mostrado cambios en este aspecto.

En su estudio *Zang Y et al.* ⁽¹⁶⁾, emplearon la técnica DKI (Diffusional Kurtosis Imaging), la cual permite medir la integridad axonal y de las vainas de mielina, entre otros parámetros. Estudiaron un grupo con neuralgia tras herpes zoster frente a un grupo control, y concluyeron que en el grupo de estudio se había producido una pérdida de la integridad axonal y mielínica en ínsula bilateral, giro temporal superior y medial, giro hipocampal, lóbulo anterior cerebeloso y tálamo derecho. Así mismo, relacionaron los valores de pérdida de integridad insular con la clínica del paciente y concluyeron que existía una relación inversa entre la alteración insular y el dolor del paciente medido en una escala EVA, es decir, a menor integridad insular mayor dolor.

Por otro lado, *Yu CX et al.* ⁽¹⁸⁾ emplearon la técnica ReHo (Regional Homogeneity) para valorar la actividad cerebral en distintas regiones. En su estudio valoraron un grupo con dolor crónico de cuello y hombros frente a un grupo control, y concluyeron que el grupo de estudio presentaba un aumento de la actividad en el giro frontal medial bilateral, a la par que un descenso de actividad en ínsula izquierda, giro frontal superior y postcentral, área motora suplementaria y lóbulo parietal superior.

Por último, *Čeko M. et al* ⁽²⁰⁾, emplearon la fMRI (Resonancia Magnética Funcional) para identificar las regiones o circuitos que se activan ante el dolor y aquellas que se inactivan simultáneamente (Task Positive Network – Task Negative Network). En individuos sanos, las TPN se activan frente al dolor a la par que las TNW se inactivan. En su estudio valoraron un grupo con dolor lumbar crónico frente a un grupo control,

y posteriormente se realizó una intervención quirúrgica al grupo de estudio y se les volvió a valorar 6 meses después.

A nivel preoperatorio, observaron una alteración en la conectividad de estas zonas, se vieron alteradas tanto las TPN como las TNN, siendo la ínsula la región más afectada. No obstante, se observó una mejora en dicha conectividad 6 meses después tras la intervención y ésta se relacionó con una mejora en el dolor.

- Valoración sobre las limitaciones de los estudios:

Habiendo analizado los resultados generales de los estudios, podemos concluir que existe una clara relación entre dolor crónico (independientemente de la etiología de este) y presencia de alteraciones morfológicas y funcionales en estructuras del SNC implicadas en su procesamiento o modulación. No obstante, es importante tener en cuenta las limitaciones de estos estudios.

En primer lugar, como ya hemos visto, la gran mayoría se trata de estudios descriptivos transversales, es decir, no hay un seguimiento sino que se miden las variables en un momento concreto y a partir de ahí se extraen los resultados. Sería recomendable para futuras investigaciones, plantear estudios de tipo longitudinal como los de *Russel M. et al*⁽¹³⁾ y *Čeko M. et al*⁽²⁰⁾. Esto permitiría ver si existe una relación más directa entre el dolor y las alteraciones morfológicas, y valorar si estas alteraciones son estáticas o pueden ser reversibles en función del progreso de la patología.

Otra limitación presente en todos los estudios, excepto en el estudio de *de Cruif M. et al*⁽¹⁵⁾, es el tamaño de la muestra. En los estudios se seleccionó un grupo de estudio representativo de una cohorte de una patología concreta, y se les emparejó con un grupo control de edades y sexos semejantes, no obstante, el tamaño muestral en estos estudios no era lo suficientemente grande como para poder extrapolar firmemente los datos a un grupo general. Así mismo, sería recomendable para futuros estudios el contar con dos grupos de estudio, separados por sexos, para valorar posibles diferencias entre sexos como las que se pueden observar en el estudio de *de Cruif M. et al*⁽¹⁵⁾.

5. DISCUSIÓN

En lo referente a la revisión bibliográfica, aun teniendo en cuenta las limitaciones de los artículos y de la propia revisión bibliográfica, se muestra que el dolor crónico se asocia con alteraciones tanto morfológicas como funcionales. El tipo de artículos seleccionados no permite establecer un nexo causal entre las variables, por lo que no podemos saber si es el dolor crónico el que provoca directamente estas alteraciones, si estas alteraciones son las que conllevan la cronicidad del dolor o si son sucesos simultáneos. De la misma manera, la relevancia clínica de estos hallazgos todavía está por estudiar.

A pesar de todo, la revisión nos permite afirmar que el dolor crónico está en gran medida mediado por procesos cognitivos. A nivel morfológico las áreas más afectadas fueron la ínsula, ACC y diversas regiones prefrontales, y los tres estudios que analizan la variable de la funcionalidad coinciden en que la ínsula es una de las regiones más afectadas. Esto es respaldado por Čeko M. *et al* ⁽²⁰⁾ quienes muestran en su estudio la presencia de alteraciones funcionales en regiones con funciones cognitivas asociadas a dolor crónico.

Esto nos puede llevar a pensar que si los estudios que establecieron la ansiedad o depresión como criterios de exclusión del grupo de estudio ⁽¹³⁾, hubieran incluido a esos sujetos en el estudio, los resultados podrían haber sido más significativos.

En cuanto a la implicación que estos resultados suponen, todo lo visto hasta ahora sobre el dolor nos reafirma la idea de que el dolor, en especial el dolor crónico, es un proceso complejo y multifactorial que va más allá de la lesión tisular. Algunos autores como David S. Butler y Louis S. Gifford han empleado el término de estado neurológico patológico ⁽¹²⁾ para hacer ver la relevancia de las dimensiones cognitiva y afectiva. Pero, el aplicar un modelo tridimensional a nivel teórico (sensitivo-discriminativo, cognitivo-evaluativo, y motivacional-afectivo) no sirve si no se acompaña de una práctica clínica que lo respalde.

Desde el punto de vista de la Fisioterapia, en caso de estar ante un paciente que presente dolor crónico, o que sospechemos de ello, en primer lugar deberíamos valorar qué áreas del modelo tridimensional están afectadas y en qué grado. Butler y Gifford,

en su artículo “The Integration of Pain Sciences into Clinical Practice” ⁽¹²⁾, presentan un modelo de razonamiento que se adapta a esta visión tridimensional y nos da una visión de cuál es el estado actual del paciente, facilitando así un primer acercamiento a estos pacientes en la práctica clínica.

En segundo lugar, debemos entender que la educación en el dolor es una herramienta tan importante en el manejo de estos pacientes como lo pueden ser el resto de nuestras terapias físicas habituales. El concepto de educación en dolor (EP-explaining pain), aparece desarrollado en el artículo “*Fifteen Years of Explaining Pain: The Past, Present, and Future*” por G. Lorimer Moseley y David S. Butler ⁽²⁶⁾, y es un gran ejemplo de lo que representa el paradigma biopsicosocial. Se centra principalmente en educar al paciente, explicándole en qué consiste el dolor y cuáles son los mecanismos que hay detrás, diferenciándose de otras terapias como la terapia cognitivo conductual la cual está más centrada en enseñar al paciente a manejar y lidiar con el dolor.

Por último, también es importante conocer las limitaciones de nuestra disciplina y ello conlleva entender que en numerosas ocasiones el tratamiento de estos pacientes va a requerir un enfoque multidisciplinar.

Bibliografía

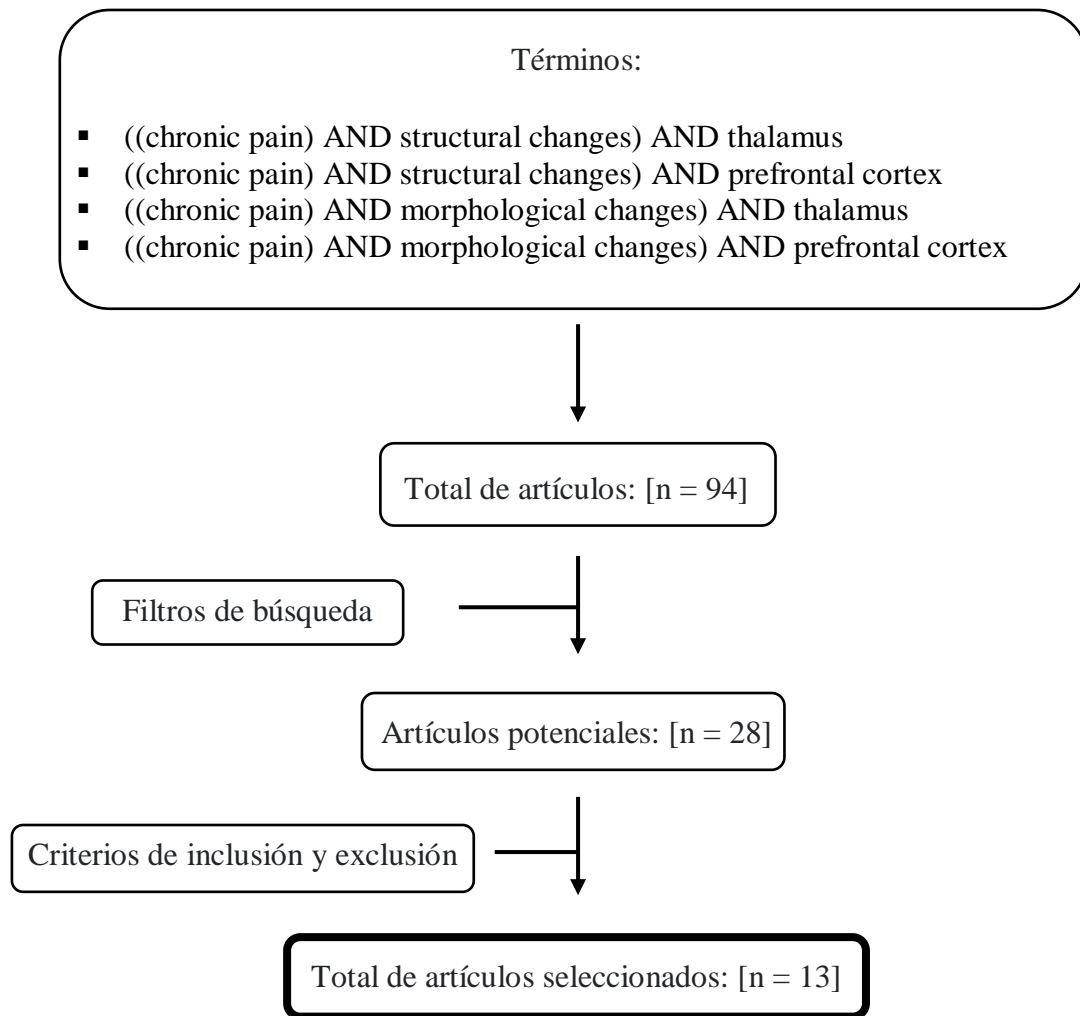
1. Basbaum AI, Jessel TM. La percepción del dolor. En: Schwartz JH, Kandel ER, Jessell TM. Principios de neurociencia. 4a. ed. Madrid [etc: McGraw-Hill-Interamericana; 2001. P. 472-491.
2. Warren S, Yezeierski RP., Capra NF. Sistema somatosensorial II: tacto, sensibilidad térmica y dolor. En: Haines DE, Ard MD. Principios de neurociencia. 2a. ed., versión en español de la 2a. ed. de la obra original en inglés. Ámsterdam: Elsevier; 2009. P. 273-292
3. Mihailoff GA, Haines DE. Diencefalo. En: Haines DE, Ard MD. Principios de neurociencia. 2a. ed., versión en español de la 2a. ed. de la obra original en inglés. Ámsterdam: Elsevier; 2009. P. 219-234
4. Kropf E, Syan SK, Minuzzi L, Frey BN. From anatomy to function: the role of the somatosensory cortex in emotional regulation. Braz J Psychiatry. [Internet] 2019 [Acceso 29 Febrero 2020];41(3): 261-269. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6794131/>
5. Groh A, Krieger P, Mease RA, Henderson L. Acute and Chronic Pain Processing in the Thalamocortical System of Humans and Animal Models. Neuroscience. [Internet] 2018 [Acceso 20 Marzo 2020];38: 58-71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452217306954?via%3Dihub>
6. Yen CT, Lu PL. Thalamus and pain. Acta Anaesthesiol Taiwan. [Internet] 2013 [Acceso 29 Febrero 2020];51(2): 73-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875459713000660?via%3Dihub>
7. Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing. Mol Neurobiol. [Internet] 2019 [Acceso 29 Febrero 2020];56(2): 1137-1166. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6400876/>
8. Rolls ET. From anatomy to function: the role of the somatosensory cortex in emotional regulation. Brain Struct Funct. [Internet] 2019 [Acceso 19 Marzo 2020];224(9): 3001-3018. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00429-019-01945-2>.

9. Uddin LQ, Nomi JS, Hebert-Seropian B, Ghaziri J, Boucher O. Structure and function of the human insula. *J Clin Neurophysiol*. [Internet] 2017 [Acceso 20 Marzo 2020];34(4): 300-306. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032992/>
10. Bushnell MC, Čeko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. [Internet] 2013 [Acceso 20 Marzo 2020];14(7): 502-511. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4465351/>
11. WHO. International Classification of Diseases-11. 2018. [Acceso 22 Marzo 2020]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
12. Gifford LS, Butler DS. The Integration of Pain Sciences into Clinical Practice. *J Hand Ther*. [Internet] 1997 [Acceso 22 Marzo 2020];10(2): 86-95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0894113097800634>
13. Russel MD, Barrick TR, Howe FA, Sofat N. Reduced anterior cingulate grey matter volume in painful hand osteoarthritis. *Rheumatol Int*. [Internet] 2018 [Acceso 9 Abril 2020];38(8) 1429-1435. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6060828/>
14. Wang Y, Cao D, Remeniuk B, Krimmel S, Seminowicz DA, Zhang M. Altered brain structure and function associated with sensory and affective components of classic trigeminal neuralgia. *Pain*. [Internet] 2017 [Acceso 9 Abril 2020];158(8): 1561-1570. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/317016199_Altered_brain_structure_and_function_associated_with_sensory_and_affective_components_of_classic_trigeminal_neuralgia
15. de Cruif M, Boss D, Huygen FJPM, Niessen WJ, Tiemeier H, Hofman A, et al. Structural Brain Alterations in Community Dwelling Individuals with Chronic Joint Pain. *AJNR Am J Neuroradiol*. [Internet] 2016 [Acceso 9 Abril 2020];37(3): 430-438. Disponible en: <http://www.ajnr.org/content/37/3/430.long>
16. Zang Y, Yu T, Qin B, Li Y, Song G, Yu B. Microstructural Abnormalities in Gray Matter of Patients with Postherpetic Neuralgia: A Diffusional Kurtosis Imaging Study. *Pain Physician*. [Internet] 2016 [Acceso 9 Abril 2020];19(4): 610-611. Available from: <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=1533-3159&vol=19&page=E601>

17. Jutzeler CR, Huber E, Callaghan MF, Luechinger R, Curt A, Kramer JLK, Freund P. Association of pain and CNS structural changes after spinal cord injury. *Sci Rep*. [Internet] 2016 [Acceso 9 Abril 2020];6(6): Available from: <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=1533-3159&vol=19&page=E601>
18. Yu CX, Ji TT, Song H, Li B, Han Q, Li L, Zhuo ZZ. Abnormality of spontaneous brain activities in patients with chronic neck and shoulder pain: A resting-state fMRI study. *J Int Med Res*. [Internet] 2017 [Acceso 9 Abril 2020];45(1): 182-192. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5536581/>
19. Niddam DM, Lee SH, Su YT, Chan RC. Brain structural changes in patients with chronic myofascial pain. *Eur J Pain*. [Internet] 2017 [Acceso 9 Abril 2020];21(1): 148-158. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejp.911>
20. Čeko M, Shir Y, Ouellet JA, Ware MA, Stone LS, Seminowicz DA. Partial Recovery of Abnormal Insula and Dorsolateral Prefrontal Connectivity to Cognitive Networks in Chronic Low Back Pain After Treatment. *Eur J Pain*. [Internet] 2015 [Acceso 9 Abril 2020];36(6): 2075-2092. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hbm.22757>
21. Kim W, Kim SK. Neural circuit remodeling and structural plasticity in the cortex during chronic pain. *Korean J Physiol Pharmacol*. [Internet] 2016 [Acceso 9 Abril 2020];20(1): 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4722182/>
22. Liao X, Mao C, Wang Y, Zhang Q, Cao D, Seminowicz DA, et al. Brain gray matter alterations in Chinese patients with chronic knee osteoarthritis pain based on voxel-based morphometry. *Medicine (Baltimore)*. [Internet] 2018 [Acceso 9 Abril 2020];97(12): Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895331/>
23. Polli A, Weis L, Biundo R, Thacker M, Turolla A, Koutsikos K, et al. Anatomical and Functional Correlates of Persistent Pain in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. [Internet] 2016 [Acceso 9 Abril 2020];31(12): 1854-1864. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/308954538_Anatomical_and_Functional_Correlates_of_Persistent_Pain_in_Parkinson's_Disease
24. Chua CS, Bai CH, Shiao CY, Hsu CY, Cheng CW, Yang KC, et al. Negative correlation of cortical thickness with the severity and duration of abdominal pain

- in Asian women with irritable bowel syndrome. PLoS One. [Internet] 2017 [Acceso 9 Abril 2020];12(8) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578615/>
25. Chen WT, Chou KH, Lee PL, Hsiao FJ, Niddam DM, Lai KL, et al. Comparison of gray matter volume between migraine and “strict-criteria” tension-type headache. J Headache Pain. [Internet] 2018 [Acceso 9 Abril 2020];19(1): Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768588/>
26. Moseley GL, Butler DS. Fifteen Years of Explaining Pain: The Past, Present, and Future. J Pain. [Internet] 2015 [Acceso 11 Abril 2020];16(9): 807-813. Disponible en: [https://www.jpain.org/article/S1526-5900\(15\)00682-3/fulltext](https://www.jpain.org/article/S1526-5900(15)00682-3/fulltext)

ANEXO 1



Esquema: Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda y proceso de selección.

ANEXO 2

TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS	HIPÓTESIS	RESULTADOS
Reduced anterior cingulate grey matter volume in painful hand Osteoarthritis (13)	Ensayo clínico aleatorizado	<u>Grupo control:</u> 11 pacientes sanos Edad: $59 \pm 7,4$ Sexo: 9M/2H <u>Grupo tratamiento 1</u> 11 pacientes con artrosis de mano + pregabalina <u>Grupo tratamiento 2</u> 6 pacientes con artrosis de mano + duloxetina <u>Grupo tratamiento 2</u> 11 pacientes con artrosis de mano + placebo Edades: $62 \pm 7,7$ Sexo: 24M/4H	Pacientes con artrosis de mano presentarán cambios volumétricos en ACC, corteza insular y tálamo. El tratamiento con los distintos fármacos mejorará dichas alteraciones	Tras medición con RMN se observó una disminución del 14% de materia gris en la corteza cingulada anterior en el hemisferio de la mano afectada entre grupo control y tratamiento previo a la intervención ($p= 0,007$) a las 13 semanas mejoró ($p=0,004$). En la medición con morfometría basada en vóxel se constató el cambio en la corteza cingulada anterior, más predominante en la región derecha ($p < 0,001$)
Altered brain structure and function associated with sensory and affective components of classic trigeminal neuralgia (14)	Estudio observacional descriptivo de asociación cruzada	<u>Grupo control:</u> 38 pacientes sano Edad: $55,89 \pm 8,06$ Sexo: 22M/16H <u>Grupo estudio:</u> 38 pacientes con neuralgia del trigémino de más de dos años de duración Edad: $55,87 \pm 8,38$ Sexo: 22M/16H	Pacientes con neuralgia del trigémino crónica presentarán volumen anormal de materia gris y/o alteración de la materia blanca. Así mismo, el dolor lacerante e intermitente puede estar relacionado con alteraciones funcionales	<u>Morfometría basada en vóxel</u> Mayor volumen de materia gris en el grupo control ($p = 0,042$). Disminución general de ACC, ínsula, áreas somatosensoriales, corteza premotora, áreas somatosensitivas <u>Anisotropía fraccional</u> Pérdida de la integridad de la materia blanca evidenciada en una pérdida del 2% de materia blanca en el grupo de estudio ($p < 0,039$)
Structural Brain Alterations in Community Dwelling Individuals with Chronic Joint Pain (15)	Estudio observacional descriptivo de asociación cruzada	<u>Grupo control:</u> 2185 pacientes sin dolor crónico Edad: $60,3 \pm 8,7$ Sexo: 1074M/1111H <u>Grupo estudio:</u> 1191 individuos con distintos tipos de dolor musculoesquelético (fibromialgia, dolor crónico lumbar y artrosis de cadera), con dolor de más de 6 semanas de duración Edad: $60,3 \pm 8,7$ Sexo: 777M/414H	Estudiar la asociación entre dolor musculoesquelético y sensibilización central (medida con test de umbral ante estímulo térmico). Después el objetivo es estudiar la relación entre dicho dolor musculoesquelético y posibles alteraciones de volumen en distintas áreas seleccionadas tras una revisión bibliográfica de 11 artículos	<u>Volumen global</u> No encontraron datos significativos entre dolor crónico articular y alteración del volumen global. Salvo en el caso de las mujeres, donde había un descenso del volumen de materia gris ($p = 0,016$) <u>Regiones definidas en la revisión bibliográfica</u> Todos los pacientes: Reducción del volumen hipocampal ($p = 0,0004$) Pacientes con sensibilización central: Disminución del volumen hipocampal, talámico y de la ACC

<p>Microstructural Abnormalities in Gray Matter of Patients with Postherpetic Neuralgia: A Diffusional Kurtosis Imaging Study</p> <p>(16)</p>	<p>Estudio observacional descriptivo de asociación cruzada</p>	<p><u>Grupo estudio:</u> 19 pacientes con neuralgia post-herpes zoster de más de 2 meses de duración y de intensidad superior a 5 en escala EVA Edad: $62,53 \pm 7,62$ Sexo: 9M/10H</p> <p><u>Grupo control</u> 19 pacientes sanos Edad: $59 \pm 7,67$ Sexo: 8M/11H</p>	<p>La neuralgia post-herpes zoster induce alteraciones microestructurales en la materia gris. Para ello se empleó la técnica DKI (diffusional kurtosis imagin).</p> <p>Valorar la relación entre las zonas alteradas y la clínica presentada por el paciente</p>	<p><u>Valores DKI</u> (mide integridad axonal así como integridad de las vainas de mielina y otros parámetros) Alteraciones en el grupo de estudio frente al control en: ínsula bilateral, giro temporal superior bilateral, giro frontal medial izquierdo, lóbulo anterior cerebeloso derecho, tálamo derecho, caudado y giro hipocampal ($p < 0,05$).</p> <p>Los valores extraídos de la alteración en la ínsula se encontraban en relación inversa con la intensidad del dolor, no obstante, no había correlación frente a la duración del mismo.</p>
<p>Association of pain and CNS structural changes after spinal cord injury</p> <p>(17)</p>	<p>Estudio observacional descriptivo de asociación cruzada</p>	<p><u>Grupo estudio 1:</u> 15 pacientes con lesión medular</p> <p><u>Grupo estudio 2:</u> 13 pacientes con lesión medular y dolor neuropático a niveles inferiores a la lesión</p> <p>Edad (ambos grupos estudio): $46,3 \pm 11,9$ Sexo: 2M/26H</p> <p><u>Grupo control:</u> 31 individuos sanos Edad: $42,1 \pm 9,9$ Sexo: 8M/23H</p>	<p>Se producen alteraciones estructurales a nivel de neuraxis (tanto médula como encéfalo), asociadas con la presencia e intensidad de dolor neuropático</p>	<p><u>Cambios estructurales en médula (RMN)</u> A nivel medular, el área de la médula se redujo un 25,4% entre los grupos de estudio y el grupo control ($p < 0,001$)</p> <p><u>Cambios estructurales en encéfalo (morfometría basada en vóxel)</u> Cambios a nivel de materia gris y blanca entre los grupos de estudio y el grupo control. La disminución del volumen se encontró en ACC ($p = 0,047$), ínsula izquierda ($p = 0,002$), corteza somatosensorial izquierda ($p = 0,009$) y tálamo bilateral ($p = 0,031$)</p> <p><u>Diferencias entre grupo estudio 1 y grupo estudio 2</u> Menor volumen de materia gris en ACC izquierda en individuos sin dolor neuropático ($p = 0,034$) Menor volumen de materia gris en corteza somatosensorial primaria ($p = 0,046$) y tálamo ($p = 0,01$) en individuos con dolor neuropático</p>
<p>Abnormality of spontaneous brain activities in patients with chronic neck and shoulder pain: A resting-state fMRI study</p> <p>(18)</p>	<p>Estudio observacional descriptivo de asociación cruzada</p>	<p><u>Grupo estudio:</u> 25 pacientes con dolor crónico de cuello y hombros de duración superior a 3 meses. Edad: $47,68 \pm 10,99$ Sexo: 12M/13H</p> <p><u>Grupo control:</u> 20 individuos sanos Edad: $42,50 \pm 11,94$ Sexo: 10F/10H</p>	<p>Los pacientes con dolor crónico de cuello y hombros presentarán cambios estructurales y de actividad espontánea a nivel cerebral.</p> <p>Los cambios estructurales se midieron con morfometría basada en vóxel y las alteraciones de actividad con la técnica ReHo</p>	<p><u>Alteraciones morfológicas (morfometría basada en vóxel)</u> Sin diferencias estadísticamente significativas en el volumen de materia gris entre grupo control y grupo estudio</p> <p><u>Alteraciones funcionales (ReHo)</u> En la medición entre grupo estudio y grupo control se observó un aumento de la actividad del giro frontal medial bilateral, y un descenso de actividad en ínsula izquierda, giro frontal superior, y postcentral, área motora suplementaria, lóbulo parietal superior.</p>

<p>Brain structural changes in patients with chronic myofascial Pain</p> <p>(19)</p>	<p>Estudio observacional descriptivos de asociación cruzada</p>	<p><u>Grupo estudio:</u> 21 pacientes con dolor miofascial derivados de PGM activos en el trapecio superior bilateral, con duración superior a 6 meses Edad: 42,1 ± 12,7 Sexo: 16M/5H</p> <p><u>Grupo control:</u> 21 individuos sanos Edad: 38 ± 7,7 Sexo: 16M/5H</p>	<p>Los PGM activos pueden estar asociados con reducción del volumen de materia gris hipocampal, atrofia de materia gris en regiones implicadas con estrés y dolor.</p> <p>Valorar la relación entre niveles de estrés elevados y su relación con cambios estructurales</p>	<p><u>Relación dolor y ansiedad</u> En primer lugar se buscó la relación entre el dolor de los PGM activos y valores elevados de cortisol, no se obtuvieron datos de relevancia estadística. No había diferencia significativa en los test de estrés y ansiedad entre grupo control y grupo estudio</p> <p><u>Relación entre volumen hipocampal y estrés</u> No se observó relación entre los valores de cortisol y el volumen de materia gris hipocampal</p> <p><u>Relación entre volumen hipocampal y dolor</u> El grupo estudio presentaba un umbral del dolor más bajo con respecto al grupo control (p = 0,012), y esto se relacionó de manera inversa con la atrofia de materia gris hipocampal (menor umbral implica mayor atrofia)</p>
<p>Partial Recovery of Abnormal Insula and Dorsolateral Prefrontal Connectivity to Cognitive Networks in Chronic Low Back Pain After Treatment</p> <p>(20)</p>	<p>Estudio cuasi-experimental</p>	<p><u>Grupo estudio:</u> 14 pacientes con dolor lumbar crónico de intensidad superior a 4 sobre 10 en escala EVA y de duración superior a 1 año Edad Sexo</p> <p><u>Grupo control:</u> 10 pacientes sanos Edad Sexo</p>	<p>Distintas redes cognitivas (TPN-task positive network, TNN-task negative network) sufren alteraciones en la conectividad con ínsula y corteza prefrontal dorsolateral en pacientes con dolor lumbar crónico.</p> <p>Tras una intervención quirúrgica lumbar, se valoró 6 meses después, para comprobar si dichas alteraciones en las redes habían sufrido alguna mejora.</p>	<p><u>Identificación de las redes neuronales y comparación con:</u> Comparación de la conectividad entre grupo estudio y grupo control: La región más afectada fue la ínsula bilateral</p> <p>Comparación de la conectividad en grupo de estudio pre y post-intervención: Recuperación parcial de la conectividad de la ínsula en el análisis pre y post-cirugía</p> <p><u>Cambios en la materia blanca en ínsula</u> No había cambios estadísticamente significativos en la integridad de materia blanca insular entre grupo estudio pretratamiento y grupo control, no obstante se observó una mejora de la integridad entre preintervención y postintervención (p = 0,046)</p> <p><u>Relación entre los cambios de conectividad de ínsula y corteza prefrontal dorsolateral</u> La mejora en la conectividad de la ínsula y de la corteza prefrontal dorsolateral se relacionó con mejora en el dolor y la discapacidad derivada de este</p>

<p>Neural circuit remodeling and structural plasticity in the cortex during chronic pain</p> <p>(21)</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p><u>Número de artículos empleados en la revisión</u> 12 (Solo 1 de ellos era en humanos)</p>	<p>El objetivo del artículo es analizar la evidencia actual en lo referente a cambios en la plasticidad neuronal provocados por dolor crónico, centrándose en áreas concretas: Amígdala, ACC, hipocampo, corteza prefrontal, corteza somatosensorial primaria y tálamo</p>	<p>La amígdala presentaba un aumento de la complejidad axonal, posiblemente implicado en el desarrollo de comportamientos depresivos frente al dolor.</p> <p>La ACC presenta un aumento de actividad en casos de dolor crónico</p> <p>El hipocampo presenta un descenso de volumen y de conexiones presinápticas</p> <p>En la corteza prefrontal se observó un cambio en el tamaño y densidad de las dendritas sugiriendo cambios de reorganización intracortical.</p> <p>En la corteza somatosensorial primaria se han observado cambios tales como hiperexcitabilidad y reorganización de la corteza en relación con el dolor crónico.</p>
<p>Brain gray matter alterations in Chinese patients with chronic knee osteoarthritis pain based on voxel-based morphometry</p> <p>(22)</p>	<p>Estudio observacional descriptivo de asociación cruzada</p>	<p><u>Grupo estudio:</u> 30 pacientes con dolor artrosico bilateral de rodillas, de duración superior a 3 meses e intensidad superior a 3 sobre 10 en escala EVA Edad: $56,5 \pm 6,8$ Sexo: 26M/4H</p> <p><u>Grupo control:</u> 30 pacientes sanos Edad: $55,2 \pm 5,7$ Sexo: 26M/4H</p>	<p>El objetivo consiste en valorar las diferencias de volumen de materia gris entre pacientes con artrosis de rodilla y pacientes sanos, e identificar cuáles son las regiones cerebrales más afectadas.</p>	<p><u>Relación entre dolor crónico y afectación cognitiva y afectiva</u> En comparación con el grupo control los pacientes con dolor crónico puntuaron peor en los test cognitivos (indicando ligero deterioro) y en los test afectivos (indicando ansiedad y depresión). ($p < 0,05$).</p> <p>Se encontró una relación directa entre intensidad del dolor y mayores niveles de depresión y ansiedad, y una relación inversa con los valores cognitivos.</p> <p><u>Cambios volumétricos en materia gris</u> Se observó un descenso del volumen de materia gris entre el grupo estudio y el grupo control ($p = 0,05$). Así mismo, se observó una relación inversa entre edad y volumen de materia gris en ambos grupos, no obstante, esta pérdida de volumen era mayor en el grupo estudio</p> <p><u>Regiones más afectadas (morfometría basada en vóxel)</u> Las áreas más afectadas en el grupo estudio fueron: corteza orbitofrontal bilateral, corteza prefrontal lateral derecha y corteza precentral ($p < 0,05$)</p>

<p>Anatomical and Functional Correlates of Persistent Pain in Parkinson's Disease</p> <p>(23)</p>	<p>Estudio observacional descriptivo de asociación cruzada</p>	<p><u>Grupo estudio 1:</u> 20 pacientes con parkinson sin dolor Sexo: 3M/17H</p> <p><u>Grupo estudio 2</u> 20 pacientes con parkinson y con dolor de más de tres meses de duración que interfiere con la vida diaria. Edad (ambos grupos de estudio): $66,64 \pm 10,07$ Sexo: 9M/11H</p> <p><u>Grupo control</u> 15 pacientes sanos Edad: $61 \pm 8,3$ Sexo: 3M/12H</p>	<p>Valorar cambios tanto estructurales como funcionales en pacientes con dolor en la enfermedad de parkinson en comparación con pacientes sin dolor, con el objetivo de intentar establecer los mecanismos de la modulación del dolor en pacientes con parkinson y su relación con la sustancia negra</p>	<p><u>Cambios morfológicos (RMN)</u> En comparación con los pacientes de grupo 1, los pacientes con parkinson y dolor mostraban una pérdida de materia gris, principalmente en la corteza prefrontal dorsolateral ($p > 0,05$).</p> <p>A nivel general se observó una disminución de materia gris en: lóbulo temporal bilateral y corteza orbitofrontal medial, postcentral y superior parietal</p> <p>Concretamente en el hemisferio derecho: disminución de la corteza insular posterior ($p = 0,0003$), corteza occipital lateral ($p = 0,00007$), corteza cingulada posterior ($p = 0,0007$) y giro superior temporal.</p> <p><u>Cambios funcionales (fRMN)</u> En la comparación entre los tres grupos se observó una alteración de la conexión entre el núcleo accumbens y el hipocampo izquierdo solo en el grupo con dolor.</p>
<p>Negative correlation of cortical thickness with the severity and duration of abdominal pain in Asian women with irritable bowel syndrome</p> <p>(24)</p>	<p>Estudio observacional descriptivo de asociación cruzada</p>	<p><u>Grupo estudio:</u> 29 mujeres con diagnóstico de SII según los criterios de Roma III Edad: $36,2 \pm 7,2$</p> <p><u>Grupo control:</u> 39 mujeres sanas Edad: $37,2 \pm 8,3$</p>	<p>El objetivo del estudio consiste en comprobar la relación que existe entre el dolor abdominal derivado del SII (síndrome del intestino irritable) y la presencia de alteraciones morfológicas en el SNC</p>	<p><u>Comparación entre grupos en test de ansiedad y depresión</u> Las pacientes con SII presentaron puntuaciones significativamente más elevadas que el grupo control ($p = 0,0006$)</p> <p><u>Cambios morfológicos (RMN)</u> 6 áreas presentaron disminución cortical en comparación con el grupo control: Cuña izquierda ($p = 0,013$), corteza frontal medial izquierda ($p = 0,009$), corteza supramarginal izquierda ($p = 0,035$), ACC derecha ($p = 0,008$) e ínsula bilateral ($p = 0,013$ izq y $0,005$ dcho.).</p> <p><u>Relación entre los cambios morfológicos e intensidad y duración del dolor</u> Existe una relación inversa entre el volumen de las áreas descritas y la intensidad y duración del volumen</p>

<p>Comparison of gray matter volume between migraine and “strict-criteria” tension-type headache</p> <p>(25)</p>	<p>Estudio observacional descriptivo de asociación cruzada</p>	<p><u>Grupo estudio 1:</u> 56 pacientes con migraña, diagnosticados según los criterios de ICHD-III beta (International Classification of Headache Disorders) Edad: $37,5 \pm 7,6$ Sexo: 37M/19H Tipo de migraña: 31 episódica y 25 crónica</p> <p><u>Grupo estudio 2:</u> 49 pacientes con dolor de cabeza de tipo tensional, diagnosticados según los criterios de ICHD-III beta Edad: 39 ± 12 Sexo: 26M/23H Tipo de dolor: 25 episódico y 24 crónico</p> <p><u>Grupo control:</u> 43 pacientes sanos Edad: $36,2 \pm 7,7$ Sexo: 28M/15H</p>	<p>El objetivo de este estudio es demostrar que la migraña y el dolor de cabeza tipo tensional presentan distinta morfología cerebral, la cual explica la sintomatología, procesamiento sensitivo, etc...</p> <p>Para ello se empleará una morfometría basada en vóxel para valorar la morfología cerebral y posibles alteraciones que presenten estos grupos de pacientes</p>	<p><u>Diferencias entre el volumen de materia gris entre grupos 1 y 2 con respecto al grupo control, y su relación con los síntomas</u> Aumento de volumen en los pacientes de dolor de tipo tensional en las áreas: Núcleo caudado derecho, polo temporal, ACC izquierdo, giro supramarginal y corteza occipital lateral.</p> <p>Disminución del volumen en los pacientes con migraña en la corteza orbitofrontal derecha.</p> <p><u>Diferencias en el volumen de materia gris en los grupos de estudio en relación con la frecuencia del dolor</u> En la comparación entre los tipos del dolor (migraña frente a tipo tensional), el volumen de materia gris era menor en el grupo de migraña en las áreas: Putamen bilateral, cerebelo, caudado derecho, giro frontal medial y giro frontal superior izquierdo.</p> <p>En cuanto a la frecuencia del dolor, el volumen era menor en los casos crónicos (en ambos grupos), en las áreas: Ínsula bilateral, ACC derecho y cerebelo</p>
--	--	---	--	---